



⑫

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑬ Anmeldenummer: 88730215.6

⑮ Int. Cl. 4: C 07 C 103/78
A 61 K 49/04

⑭ Anmeldetag: 15.09.88

⑯ Priorität: 17.09.87 DE 3731542

⑰ Anmelder: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT Berlin
und Bergkamen
Müllerstrasse 170/178 Postfach 65 03 11
D-1000 Berlin 65 (DE)

⑯ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
22.03.89 Patentblatt 89/12

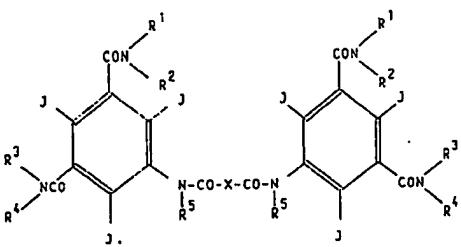
⑰ Erfinder: Speck, Ulrich, Prof. Dr.
Benediktiner Strasse 50
D-1000 Berlin 28 (DE)

⑯ Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

Blaszkiewicz, Peter, Dr.
Rothenburgstrasse 25
D-1000 Berlin 41 (DE)

⑯ Neue Dicarbonsäure-bis(3,5-dicarbamoyl-2,4,6-Triiodanilide), Verfahren zu deren Herstellung sowie diese enthaltende Röntgenkontrastmittel.

⑯ Dicarbonsäure-bis(3,5-dicarbamoyl-2,4,6-triiodanilide) der allgemeinen Formel I



(1)

R¹ ein Wasserstoffatom, einen niederen Alkylrest oder R²
R² einen gerad- oder verzweigtketigen Mono- oder Polyhydroxalkylrest,
R³ ein Wasserstoffatom, einen niederen Alkylrest oder R⁴
R⁴ einen gerad- oder verzweigtketigen Mono- oder Polyhydroxalkylrest,
R⁵ ein Wasserstoffatom, einen niederen Alkylrest oder einen Mono- oder Polyhydroxalkylrest und
X ein gerad- oder verzweigtketiges Alkylen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, da gewünschtenfalls durch 1 bis 6 Hydroxy- oder Alkoxygruppen substituiert oder durch ein oder mehrere Sauerstoffatome unterbrochen sein kann,
bedeutet.

Die neuen nichtionischen Verbindungen der Formel I sind aufgrund ihrer guten pharmakologischen und physikochemischen und physikochimischen Eigenschaften als schattengebende Substanzen in Röntgenkontrastmitteln zur Verwendung auf allen Anwendungsgebieten für Röntgenkontrastmittel hervorragend geeignet.

worin die Amidreste -CONR¹R² und -CONR³R⁴ voneinander verschieden sind und

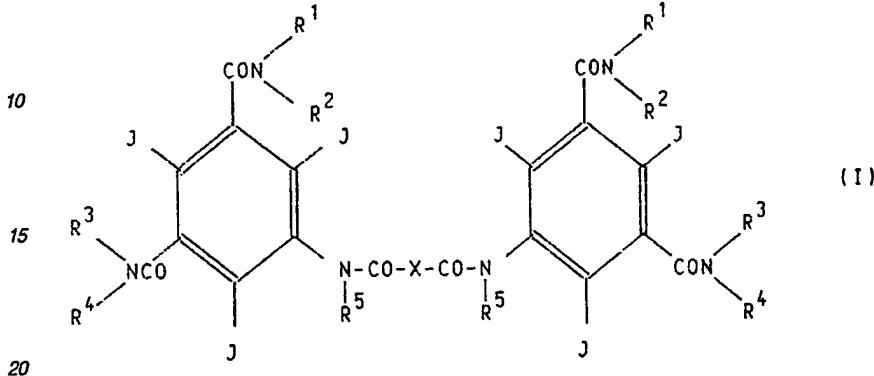
EP 0 308 364 A2

Beschreibung

Neue Dicarbonsäure-bis(3,5-dicarbamoyl-2,4,6-triiodanilide), Verfahren zu deren Herstellung sowie diese enthaltende Röntgenkontrastmittel

Die Erfindung betrifft neue Dicarbonsäure-bis(3,5-dicarbamoyl-2,4,6-triiodanilide) der allgemeinen Formel I

5



worin die Amidreste $-\text{CONR}^1\text{R}^2$ und $-\text{CONR}^3\text{R}^4$ voneinander verschieden sind und
 R¹ ein Wasserstoffatom, einen niederen Alkylrest oder R²,
 R² einen gerad- oder verzweigtkettigen Mono- oder Polyhydroxyalkylrest,
 R³ ein Wasserstoffatom, einen niederen Alkylrest oder R⁴,
 R⁴ einen gerad- oder verzweigtkettigen Mono- oder Polyhydroxyalkylrest,
 R⁵ ein Wasserstoffatom, einen niederen Alkylrest oder einen Mono- oder Polyhydroxyalkylrest und
 X ein gerad- oder verzweigtkettiges Alkylen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, das gewünschtenfalls durch 1 bis 6 Hydroxy- oder Alkoxygruppen substituiert oder durch ein oder mehrere Sauerstoffatome unterbrochen sein kann,
 bedeutet,
 sowie ein Verfahren zur Herstellung von Röntgenkontrastmittel, die Verbindungen der Formel 1 als schattengebende Substanz enthalten.

Die Reste R¹ und R³ enthalten als niedere Alkylreste vorzugsweise geradkettige Reste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen wie beispielsweise Ethyl, Propyl, Butyl, insbesondere Methyl.

Die Reste R² und R⁴ enthalten als gerad- oder verzweigtkettige Mono- oder Polyhydroxyalkylreste 2 bis 8 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 2 bis 5 Kohlenstoffatome. Geradkettige Reste von R² und R⁴ bestehen vorzugsweise aus 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, verzweigtkettige vorzugsweise aus 3 bis 5 Kohlenstoffatomen.

Die Hydroxygruppen in den Resten R² und R⁴ können als primäre oder sekundäre Hydroxygruppen vorliegen. Die Reste R² und R⁴ können 1 bis 5 Hydroxygruppen enthalten, bevorzugt sind 1 bis 3 Hydroxygruppen. Als Reste R² und R⁴ seien beispielsweise genannt:

Der 2-Hydroxyethyl-, 2-Hydroxypropyl-, 3-Hydroxypropyl-, 2,3-Dihydroxy-propyl, 1-Hydroxymethyl-2-hydroxyethyl-, 2,3-Dihydroxybutyl-, 2,4-Dihydroxybutyl-, 2,4-Dihydroxybutyl-, 3-Hydroxy-2-(hydroxymethyl)-propyl-, 2,3-Dihydroxy-1-methylpropyl-, 2-Hydroxy-3-(hydroxymethyl)-butyl-, 2,3,4-Trihydroxy-butyl-, 2,4-Dihydroxy-3-(hydroxymethyl)-butyl-, 3-Hydroxy-2,2-bis-(hydroxymethyl)-propyl-, 4-Hydroxy-3,3-bis-(hydroxymethyl)-butyl-, 4-Hydroxy-2,2-bis-(hydroxymethyl)-butyl-, 2-Hydroxy-1,1-bis-(hydroxymethyl)-ethyl-, 1,3-Dihydroxy-isopropyl-, 2,3-Dihydroxy-1-hydroxy-methyl-propyl-Rest.

Der Rest R⁵ enthält als niederen Alkylrest vorzugsweise geradkettige Alkylreste mit 1 bis 4 vorzugsweise mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen wie beispielsweise den Ethyl-, Propyl- oder Butyl-, insbesondere den Methylrest.

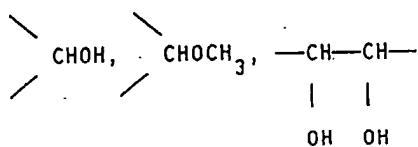
Stellt R⁵ einen Mono- oder Polyhydroxyalkylrest dar, so besitzt er 2 bis 6 vorzugsweise 2 bis 4 Kohlenstoffatome und ist mit 1 bis 5 vorzugsweise 1 bis 3 Hydroxygruppen substituiert. Die verwendeten Reste sind beispielsweise 2-Hydroxyethyl, 2,3-Dihydroxypropyl. X als gerad- oder verzweigtkettiges Alkylen, das durch ein oder mehrere Sauerstoffatome unterbrochen sein kann, kann 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthalten. Bevorzugt ist ein geradkettiges Alkylen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, das durch ein oder mehrere, vorzugsweise durch ein, zwei oder auch drei Sauerstoffatome unterbrochen sein kann.

Als Beispiele seien hier genannt: $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_4-$, $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2)_2-$ und $-(\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2)_3-$.

Als verzweigtkettige Reste X kommen infrage:

CHCH_3 , $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ und ähnliche.
 X als gerad- oder verzweigtkettiges Alkylen kann auch durch Hydroxy- oder Alkoxygruppen substituiert sein. So kann jedes Kohlenstoffatom von X eine Hydroxy- oder Alkoxygruppe enthalten.

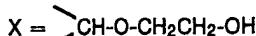
Als Beispiele seien genannt:



5

10

Der Rest X kann auch durch Hydroxyalkyloxygruppen substituiert sein, wie bei spielsweise bei



Röntgenkontrastmittel sind unentbehrliche Hilfsmittel bei der Diagnose zahlreicher Erkrankungen, wie z.B. von arteriosklerotischen Gefäßprozessen, Tumoren, Infarkten, Erkrankungen der Nieren und ableitenden Harnwege. Seit der Einführung der ersten Produkte sind große Fortschritte erzielt worden:

Die chemotoxischen Eigenschaften der Kontrastmittel wurden stark vermindert. Für die klinische Anwendung bedeutet das ein geringeres Auftreten von Nebenwirkungen wie Überkeit, Erbrechen, von bestimmten Kreislaufreaktionen, Urticaria, Bronchospasmus und anderen Symptomen bis hin zum Schock und Tod. Pharmakologisch sind chemotoxische Effekte z.B. als LD₅₀ nach intravenöser Injektion meßbar. Die früher benutzten Produkte waren sehr stark hyperton (z.B. bis zur 8-fachen Osmolalität des Blutes) und verursachten dementsprechend eine große Zahl von z.T. schwerwiegenden Nebenwirkungen wie z.B. Blutdruckabfall, Bradycardie bis hin zum Herzstillstand, Störungen der Blut-Hirn-Schranke, starke Schmerzen usw.. Neuere Kontrastmittel weisen in den klinisch gebräuchlichen Konzentrationen nur noch die 2- bis 3-fache Osmolalität des Blutes auf.

Obwohl also sowohl die Chemotoxizität als auch die Hypertonizität der Kontrastmittel gesenkt wurden, konnten bis heute keine idealen Werte erreicht werden.

Selbst die neuesten sogenannten nicht-ionischen Kontrastmittel verursachten noch schwere und schwerste Zwischenfälle (McClellan, Radiology 162, 1:1-8 [1987]: "Low-osmolality contrast media: Premises and Promises"), die auf chemisch-toxische Wirkungen zurückgeführt werden müssen.

Auch die Osmolalität dieser Produkte ist noch viel zu hoch, als daß man von physiologischen Kontrastmitteln sprechen könnte. Es ist daher nicht verwunderlich, daß zumindest ein bestimmter Prozentsatz der Patienten über starke Schmerzen bei der Untersuchung mit diesen Produkten klagt ("Pain and hemodynamic effects in aortofemora angiography" in Acta Radiol. Diagnosis 23,4:389-399 [1982]).

Erfahrungsgemäß lassen sich diese Probleme durch die Synthese von wasserlöslichen, sehr hydrophilen "nichtionischen Dimeren" d.h. von Kontrastmittelmolekülen, die aus der Verknüpfung von 2 triiodierten Aromaten bestehen, weitgehend lösen. Solche Substanzen wurden erstmals in der DOS 26 28 517 beschrieben. Seither sind eine Reihe von sehr ähnlichen Strukturen beschrieben worden, z.B. in DOS 28 05 928, EP 0023992, EP 0049745 und EP 0108638.

Nichtionische Dimeren sind im allgemeinen bei allen für die Röntgendiagnostik gebräuchlichen Konzentrationen im Vergleich zu den Körperflüssigkeiten nicht hyperton. Darüber hinaus weisen einige Vertreter dieser Substanzklasse eine sehr geringe Chemotoxizität auf, d.h. werden extrem hohe LD₅₀-Werte nach intravenöser Injektion erzielt.

Trotz dieser Vorteile haben Kontrastmittel auf Basis nichionischer Dimerer bisher kaum klinische Anwendung gefunden. Die Ursache dafür ist die Viskosität insbesondere der hochkonzentrierten Lösungen, die für bestimmte besonders kritische angiographische Untersuchungen benötigt werden. So sind selektiv angiographische Untersuchungen der Herzkranzgefäße und Ventrikel nur mit Kontrastmittellösungen, die 350 mg Iod/ml oder mehr enthalten, durchzuführen.

Dabei müssen die Kontrastmittellösungen mit sehr hoher Geschwindigkeit durch etwa 100 cm lange sehr enge Katheter injiziert werden. Lösungen mit über 12 bis 15 cP bei 37° C sind dafür kaum mehr geeignet. Aber auch für die sehr rasche intravenöse Injektion, wie sie für verschiedene moderne Röntgentechniken notwendig ist, sind sehr gut verträgliche und wenig visköse Kontrastmittel erforderlich.

Die Viskosität der nicht ionischen dimeren Kontrastmittel ist von einer Reihe von Faktoren abhängig, von denen der Iodgehalt der Moleküle eine wesentliche Rolle spielt. Bei steigendem Iodgehalt nimmt die Viskosität der Lösungen der betreffenden Moleküle ab, gleichzeitig aber auch ihre Löslichkeit in Wasser.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, sehr gut verträgliche und wasserlösliche, bei hohen Konzentrationen blutisotone und gleichzeitig wenig visköse Kontrastmittel mit hohem Iodgehalt zur Verfügung zu stellen.

Es war überraschend, daß eine vergleichsweise geringe chemische Veränderung gegenüber dem bekannten Stand der Technik zu den erfahrungsgemäßen Verbindungen der Formel I führte, deren wässrige Lösungen neben ausgezeichneter Verträglichkeit und Blutisotonie auch bei Konzentration von 300 bis 400 mg Iod/ml die erwünschte ausreichend niedrige Viskosität besitzen, um eine universelle Anwendung in der Angiographie sowohl bei schneller Zugabe als auch bei der Applikation hoch konzentrierter Lösungen durch enge Katheter zu ermöglichen.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Die erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheiden sich strukturell dadurch vom bekannten Stand der Technik, daß die an jedem Benzolkern stehenden Carbamoylgruppen nicht gleich sondern verschieden sind.

5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I sind somit als schattengebende Substanzen hervorragend zur Herstellung von bzw. zur Anwendung in Röntgenkontrastmitteln geeignet. Die neuen Verbindungen besitzen alle Eigenschaften, die von Röntgenkontrastmitteln gefordert werden. Viele sind, obwohl nicht-ionisch, sehr gut wasserlöslich. Die neuen Verbindungen stellen hervorragend verträgliche Röntgenkontrastmittel dar, die in der Angiographie, Urographie, Myelographie, Lymphographie und zur Darstellung verschiedener Körperhöhlen und zu anderen radiologischen Untersuchungen geeignet sind.

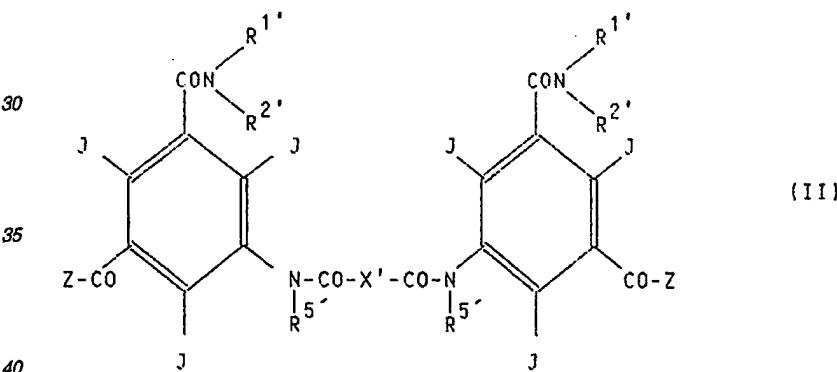
10 Aufgrund ihres schwachen und neutralen Geschmackes eignen sich einige der Verbindungen hervorragend für die orale Applikation und zum Einbringen in die Lunge.

Der den gebräuchlichen Kontrastmitteln anhaftenden bitteren und Übelkeit auslösende Geschmack ist als schwerwiegender Nachteil insbesondere in der Gastrographie und Bronchographie anzusehen.

15 Die Erfindung betrifft somit auch neue Röntgenkontrastmittel auf Basis von Verbindungen der allgemeinen Formel I. Die Herstellung der neuen Röntgenkontrastmittel auf Basis der erfindungsgemäßen Verbundungen der allgemeinen Formel I erfolgt in an sich bekannter Weise, z.B. dadurch, daß man die schattengebende Substanz mit den in der Galenik üblichen Zusätzen, z.B. Stabilisatoren wie Natriummedetat, Calcium-dinatriummedetat, physiologisch verträglichen Puffern, Natriumchlorid u.ä., in eine für die intravenöse Applikation geeignete Form bringt. Die Konzentration der neuen Röntgenkontrastmittel im wässrigen Medium richtet sich ganz nach der röntgendiagnostischen Methode. Die bevorzugten Konzentrationen und Dosierungen der neuen Verbindungen bewegen sich in den Bereichen von 50-500 mg J/ml für die Konzentration und 5-500 ml für die Dosierung. Besonders bevorzugt sind Konzentrationen zwischen 100-400 mg J/ml.

20 Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man in an sich bekannter Weise ein Dicarbonsäure-bis[(3-carbamoyl)-(5-chlorcarbonyl)-2,4,6-triiod-anilid] der allgemeinen Formel II

25



worin

R¹' und R²' die Bedeutung von R¹ und R² besitzen, wobei in R¹ und R² anwesende freie Hydroxylgruppen gegebenenfalls in geschützter Form vorliegen können,

45 X' die Bedeutung von X oder eines in X umzuwandelnden Substituenten hat

R⁵' die Bedeutung eines Wasserstoffatoms oder eines niederen Alkylrestes hat und

Z einen reaktiven Säure- oder Esterrest bedeuten.

mit einer Base der Formel III

50

HN-R³'

(III)

55

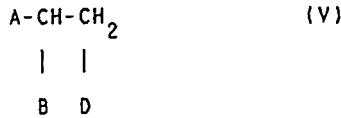
|
R⁴'

umsetzt,
worin

60 R³' und R⁴' die Bedeutung von R³ und R⁴ besitzen, wobei in R³ und R⁴ anwesende freie Hydroxylgruppen gegebenenfalls in geschützter Form vorliegen können und gegebenenfalls anschließend die aromatischen Acylaminogruppen N-alkyliert und zwar im Falle, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I mit R⁵ gleich niederer Alkylrest gewünscht sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV

65 R⁵-D (IV)

und im Falle, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I mit R⁵ gleich Mono-oder Polyhydroxylrest gewünscht sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel V



5

10

umsetzt,
worin

R⁵ eine niedere Alkylgruppe,

A ein Wasserstoffatom oder ein Mono- oder Polyhydroxyalkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und 1 bis 4 Hydroxylgruppen, darstellt,

B und D entweder gemeinsam einen Oxidoring bilden oder

B eine Hydroxygruppe und

D ein Chlor- oder Bromatom oder eine Sulfat- oder Alkylsulfatgruppe darstellen,

und im Falle, daß die Gruppe X der Verbindung I eine Methylengruppe bedeutet und alle in der Verbindung I vorhandenen Hydroxylgruppen in geschützter Form vorliegen, gewünschtenfalls mit einem geeigneten hydroxylierenden Agens umsetzt

und/oder die Schutzgruppen von geschützten Hydroxygruppen entfernt.

Für die Amidierungsreaktion der Verbindung der Formel II können in den Gruppen R¹, R² und X' anwesende Hydroxylgruppen in freier oder geschützter Form vorliegen. Sollen diese Hydroxylgruppen in geschützter Form vorliegen, kommen alle Hydroxylschutzgruppen in Frage, die bekanntermaßen für einen intermediären Hydroxylgruppenschutz geeignet sind, d.h. die sich leicht einführen und sich später unter Rückbildung der letztlich gewünschten freien Hydroxylgruppe auch wieder leicht abspalten lassen. Bevorzugt ist der Schutz durch Veresterung z.B. durch Einführung des Benzoyl- oder Acyl-, insbesondere des Acetylrestes. Geeignete Schutzgruppen sind auch Ethergruppen wie z.B. Benzyl-, Di- und Triphenyl-methyl-Ethergruppen sowie Acetal- und Ketalgruppen mit z.B. Acetaldehyd und Aceton.

Die Amidierung der beiden Carboxylgruppen, die als reaktiver Säure- oder Esterrest Z vorliegen, erfolgt in einem geeigneten Lösungsmittel bei 0° bis 120° C, vorzugsweise bei 20° bis 100° C. Geeignete Lösungsmittel sind u.a. polare Lösungsmittel, wie beispielsweise Wasser, Dioxan, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Hexametapol, Aceton u.ä. und deren Gemische. Da bei der Amidierungsreaktion pro umgesetzten Molekül der Verbindung der Formel II zwei Mol Säure (aus dem reaktiven Säure- oder Esterrest) frei werden, die neutralisiert werden müssen, benötigt man für jede reaktive Säure- oder Estergruppe zwei Äquivalente Base, zweckmäßigerweise im Überschuß von mindestens 10 %. Zur praktischen Durchführung wird die gelöste oder suspendierte Ausgangsverbindung der Formel II mit mindestens 4,4 Äquivalenten Base der Formel III oder mit mindestens 2,2 Äquivalenten Base der Formel III und zusätzlich mindestens 2,2 Äquivalenten einer von III verschiedenen Base umgesetzt, die dann als Protonenakzeptor dient. Als Protonenakzeptor verwendet man vorteilhaft tertiäre Amine, wie z.B. Triethylamin, Tributylamin, Pyridin oder Dimethylaminopyridin oder anorganische Basen wie beispielsweise Natriumbicarbonat, Natriumcarbonat oder die entsprechenden Kaliumsalze und deren Hydrate. Die im Reaktionsverlauf anfallenden anorganischen oder organischen Salze werden in bekannter Weise abgetrennt, z.B. unter Verwendung von Ionentauschern oder durch Filtration über bekannte Adsorbentien, wie z.B. Diaion oder Amberlite® XAD-2 und 4.

Die gegebenenfalls anschließende N-Alkylierung der aromatischen Acylaminogruppen zu Verbindungen der Formel I, worin R⁵ einen niederen Alkylrest oder einen Mono- oder Polyhydroxyalkylrest bedeutet, erfolgt ebenfalls nach dem Fachmann bekannten Methoden, z.B. in polaren Lösungsmitteln wie Alkanolen oder Alkandiolen, wie Methanol, Ethanol oder Propandiol oder in Polyethern wie Ethylenglykoldiethylether, Diethylenglykoldimethylether u.a. oder deren Gemische in Gegenwart starker Basen, wie der Alkoholate von Natrium, Kalium oder deren Hydride.

Als Alkylierungsmittel dienen im Falle R⁵ in der Bedeutung niederes Alkyl Verbindungen der allgemeinen Formel IV (R⁵-D), wie z.B. die Alkyl-halogenide oder -sulfate bzw. deren Äquivalente wie Methyliodid, Methylbromid oder Dimethylsulfat für Verbindungen der Formel I mit R⁵ = Methyl oder Ethylbromid, Ethyliodid oder Diethylsulfat für Verbindungen der Formel I mit R⁵ = Ethyl. Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I mit R⁵ in der Bedeutung eines Mono- oder Polyhydroxyalkylrestes werden Alkylierungsreagentien der allgemeinen Formel V

25

30

35

40

45

50

55

60

65



eingesetzt,
worin

10 A ein Wasserstoffatom oder eine CH_2OH -Gruppe darstellt und
B und D entweder gemeinsam das Sauerstoffatom eines Oxidoringes bedeuten oder
B eine Hydroxygruppe und
D ein Chlor- oder Bromatom oder eine Sulfat- oder Alkylsulfatgruppe darstellen, wie beispielsweise
Chlorethanol, Alkylenoxid, Chlorpropandiol-(2,3) oder 2,3-Oxidopropanol bei einer Temperatur von Raumtem-
peratur bis 80° C vorzugsweise bei 20° C bis 60° C. Alkylierungsreagenz und Alkoholate werden dabei im
Überschuß eingesetzt. Zur Aufarbeitung wird nach Abkühlung auf Raumtemperatur in üblicher Weise
aufgearbeitet und über Ionenaustauscher entsalzt.

15 Eine weitere Möglichkeit der Alkylierung besteht darin, die Verbindung I mit R^6 in der Bedeutung eines
Wasserstoffatoms mit intermediär geschützten Hydroxygruppen in die Reaktion einzusetzen. Dies erfolgt,
wie für die Amidierung bereits beschrieben, nach üblichen Methoden durch Einführung von leicht wieder
abspaltbaren Gruppen, beispielsweise durch Veretherung (z.B. Einführung des Triphenylmethylrestes).

20 Der Hydroxylgruppenschutz kann auch durch Ketalisierung oder Acetalisierung, z.B. mittels Acetaldehyd,
Aceton, 2,2-Dimethoxypropan oder Dihydropyran, erreicht werden.

25 Die spätere Abspaltung der intermediär eingeführten Schutzgruppen unter Freisetzung der letztlich
gewünschten Hydroxylgruppen erfolgt ebenfalls nach Methoden, wie Sie bereits beschrieben sind (s.o.).

30 Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I mit X in der Bedeutung von
Hydroxymethylen kann man falls erwünscht, auch die Verbindung der Formel I, worin X die Methylengruppe
darstellt und alle vorhandenen Hydroxylgruppen in geschützter Form vorliegen mit einem geeigneten Reagenz
wie beispielsweise Bleitetraacetat oder Bleitetrabenzoat hydroxylierend oxydieren, wobei man indifferente
Lösungsmittel wie Dioxan, wasserfreie Essigsäure oder Propionsäure verwendet und die Reaktion bei 60° C
bis 100° C vorzugsweise bei 80° C bis 100° C durchführt. Anschließend werden - falls erwünscht - die
Hydroxylgruppen wieder abgespalten. Es ist auch möglich, einen in X' enthaltenen Halogen-Substituenten
in an sich bekannter Weise in eine Hydroxygruppe umzuwandeln. Z.B. durch Einwirkung von Alkali- oder
Silbersalzen niederer Carbonsäuren in polaren Lösungsmitteln bei Temperaturen zwischen 20 und 120° C. Die
35 für die Synthese der Verbindungen der allgemeinen Formel II erforderlichen Zwischenstufen können nach an
sich bekannten Verfahren hergestellt werden, beispielsweise aus 5-Nitroisophthalsäure-monoethylester, wie
die folgenden Herstellungsvorschriften näher erläutern:

Herstellung von 5-Amino-2,4,6-triiod-isophthalsäure-(2,3-diacetoxy-propyl)-amid-chlorid:

40 a) 5-Nitro-isophthalsäure-mono-(2,3-dihydroxy-propyl)-amid

45 239 g (1 mol) 5-Nitro-isophthalsäure-monoethylester und 200,4 g (2,3 mol) Aminopropandiol-2,3 werden 2
Stunden bei ca. 200 mm Quecksilber und 95° C gerührt und das entstehende Ethanol dabei abdestilliert. Aus
der zunächst vorliegenden Suspension entsteht eine klare Schmelze. Die Umsetzung ist nach der
angegebenen Zeit vollständig. Die Schmelze wird in 1 Liter Wasser gelöst, die Lösung 30 Minuten bei 60° C mit
24 g Aktivkohle gerührt, filtriert, das Filtrat mit konzentrierter Salzsäure auf pH 1 angesäuert und mit
authentlichem Material angeimpft. Bei Raumtemperatur kristallisierte das Produkt innerhalb von 15 Stunden
reichlich aus. Es wird abgesaugt, mit 250 ml Wasser gewaschen und im Vakuum bei 50° C getrocknet. Die
50 Ausbeute beträgt 260 g (0,914 mol) = 91,4 % der Theorie.

55 b) 5-Amino-2,4,6-triiod-isophthalsäure-mono-(2,3-dihydroxy-propyl)-amid

60 284,2 g (1 mol) 5-Nitro-isophthalsäure-mono-(2,3-dihydroxy-propyl)-amid wird in 1 Liter Wasser durch
Zufügen von 100 ml 33 %igem wässrigem Ammoniak gelöst, 4 g 20 %iges Palladium-Calziumcarbonat
zugegeben und die Lösung bzw. Suspension in einem 5 Liter-Autoklaven innerhalb von einer Stunde zur
entsprechenden Amino-Verbindung hydriert. Der Wasserstoffdruck beträgt zu Beginn 40 bar, zum Schluß 6
bar. Die Temperatur steigt zwischenzeitlich auf 45° C. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat, in
65 welchem das Zwischenprodukt 5-Amino-isophthalsäure-mono-(2,3-dihydroxy-propyl)-amid gelöst ist, in die
Iodierungsreaktion eingesetzt. Dazu wird die Lösung mit 150 ml konzentrierter Salzsäure angesäuert, auf 80°
C erwärmt und innerhalb einer Stunde mit 1 Liter (4 mol) 4N NaCl_2 -Lösung versetzt. Nach beendeter Zugabe
wird weitere 3 Stunden bei dieser Temperatur gehalten, die Heizung dann abgeschaltet und 10 Stunden
nachgerührt. In dieser Zeit kristallisiert das Produkt aus. Es wird abgesaugt, in 1 Liter Wasser suspendiert, bis
65 zur negativen Reaktion von Kaliumiodid/Stärke-Papier mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ versetzt, das Kristallisat abgesaugt, in 2

Liter Wasser suspendiert, durch Zusatz von 32 %iger Natronlauge gelöst, mit 60 g Aktivkohle 1 Stunde bei 50 bis 60° C gerührt, filtriert, mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und erneut kristallisiert. Das Kristallisat wird nach 10 Stunden abgesaugt und bei 50° C im Vakuum getrocknet. Die Ausbeute beträgt 486,6 g (0,77 mol) = 77 % der Theorie bezogen auf die eingesetzte Nitroverbindung.

5

c) 5-Amino-2,4,6-triiod-isophthalsäure-mono-(2,3-diacetoxy-propyl)-amid

300 g (0,475 mol) 5-Amino-2,4,6-triiod-isophthalsäure-mono-(2,3-dihydroxy-propyl)-amid werden in 1,4 Liter Essigester suspendiert, mit 178,07 g (1,74 mol) Acetanhydrid und 5,7 g (47,5 mmol) 4-Dimethylaminopyridin versetzt und das Gemisch zum Sieden erhitzt. Die Suspension geht in eine Lösung über aus der rasch das Produkt in der Siedehitze auskristallisiert. Die Acetylierung ist nach 1 Stunde beendet. Das überschüssige Acetanhydrid wird durch Zusatz von Ethanol zu Essigester umgesetzt, auf Raumtemperatur gekühlt, das Kristallisat abgesaugt, mit Essigester gewaschen und bei 50° C im Vakuum getrocknet. Die Ausbeute beträgt 300,2 g (0,42 mol) = 88,4 % der Theorie.

15

c) 5-Amino-2,4,6-triiod-isophthalsäure-(2,3-diacetoxy-propyl)-mono-amid-chlorid

320 g (0,45 mol) 5-Amino-2,4,6-triiod-isophthalsäure-mono-(2,3-diacetoxy-propyl)-amid werden in 1 Liter 1,2-Dichlorethan suspendiert, 107,1 g (0,9 mol) Thionylchlorid zugefügt und auf Siedetemperatur erhitzt. Nach ca. 30 Minuten liegt eine klare Lösung vor, nach 50 Minuten ist die Reaktion vollständig. Es wird auf Raumtemperatur gekühlt, mit 5 Liter 5 %iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung 15 Minuten gerührt, die Phasen getrennt, die organische Phase eingedampft. Man erhält 315 g (0,43 mol) = 95,6 % der Theorie amorphes Produkt.

20

Herstellung von 5-Amino-2,4,6-triiod-isophthalsäure-(2-acetoxy-ethyl)-monoamid-chlorid:

25

a) 5-Amino-2,4,6-triiod-isophthalsäure-(2-acetoxy-ethyl)-monoamid

128,8 g (200 mmol) 5-Amino-2,4,6-triiod-isophthalsäure-(2-hydroxy-ethyl)-monoamid (DOS 16 43 440) werden in 1,2 Liter Dioxan suspendiert, 61,25 g (600 mmol) Acetanhydrid und 2,44 g (20 mmol) 4-Dimethylaminopyridin hinzugefügt und die Suspension bei 80° C gerührt. Nach ca. 2 Stunden liegt eine annähernd klare Lösung vor und die Umsetzung ist vollständig. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Produkt kristallisiert aus. Es wird abgesaugt, mit Dioxan gewaschen und bei 50° C im Vakuum getrocknet. Die Ausbeute beträgt 122,7 g (190,5 mmol) = 95,3 % der Theorie.

30

35

b) 5-Amino-2,4,6-triiod-isophthalsäure-(2-acetoxy-ethyl)-monoamid-chlorid

40

117,2 g (181,94 mmol) 5-Amino-2,4,6-triiod-isophthalsäure-(2-acetoxy-ethyl)-monoamid werden in 586 ml Dichlorethan suspendiert, 64,94 g (545,82 mmol) Thionylchlorid zugefügt und die Suspension zum Sieden erhitzt. Nach 45 Minuten liegt eine klare Lösung vor, nach 55 Minuten beginnt aus dieser das Sulfinylimid des Produktes kristallin auszufallen. Nach 2 Stunden ist die Umsetzung vollständig. Es wird auf Raumtemperatur gekühlt, das Kristallisat abgesaugt, in 400 ml Dichlorethan suspendiert, dieser Suspension 49,4 g (172,7 mmol) Sodadekahydrat zugefügt und die Suspension 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wird dann abgesaugt und mit 1 Liter Tetrahydrofuran 2 Stunden gekocht. Dabei geht das Produkt in Lösung und anorganische Salze bleiben ungelöst. Die Tetrahydrofuran-Lösung wird auf ca. 500 ml eingeengt, wobei sich das Produkt kristallin abscheidet. Die Ausbeute beträgt 106,73 g (161 mmol) = 88,6 % der Theorie.

45

Die nachfolgende Dimerisierung zu den Verbindungen der allgemeinen Formel II erfolgt nach Ilterturbekannten Verfahren (z.B. EP 0 033 426)

50

55

Beispiel 1

Malonsäure-bis[3-(2,3-dihydroxy-N-methyl-propylcarbamoyl)-5-(2,3-dihydroxy-propylcarbamoyl)-2,4,6-triiod-N-methylanilid]

55

a) Malonsäure-bis[3-chlorcarbonyl-2,4,6-triiod-5-(2,3-diacetoxy-propylcarbamoyl)-anilid]

60

79,3 g (108 mmol) 5-Amino-2,4,6-triiod-isophthalsäure-(2,3-diacetoxypropyl)-amid-chlorid werden in 250 ml Toluol gelöst, die Lösung auf 90° C erhitzt und 8,81 g (50 mmol) Malonylchlorid hinzugefügt. Es entsteht rasch ein heller kristalliner Niederschlag. Nach 15 Minuten wird die Heizung entfernt und man lässt den Ansatz auf Raumtemperatur kommen. Das kristalline Reaktionsprodukt wird abgesaugt mit Toluol gewaschen und bei 50° C im Vakuum getrocknet. Die Ausbeute beträgt 69,8 g (45,4 mmol) = 84,1 % der Theorie.

65

b)

Malonsäure-bis[3-(2,3-dihydroxy-N-methyl-propylcarbamoyl)-5-(2,3-dihydroxy-propylcarbamoyl)-2,4,6-triiod-anilid]

5 65 g (42,3 mmol) Malonsäure-bis[3-chlorcarbonyl-2,4,6-triiod-5-(2,3-diacetoxy-propylcarbamoyl)-anilid] werden in 650 ml Aceton gelöst, mit 36,3 g (126,9 mmol) Sodadekhydrat und 13,3 g (126,9 mmol) N-Methyl-aminopropandiol-2,3 versetzt und die Suspension 2 Stunden am Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wird dann auf Raumtemperatur gekühlt, der feste Niederschlag abgesaugt, das Filtrat eingedampft, der Rückstand in 300 ml Wasser gelöst, unter pH-Kontrolle mit konzentrierter Natronlauge 10 verseift, mit Salzsäure neutralisiert und an Ionenaustauschern entsalzt. Das wässrige Eluat vom Ionenaustauscher wird zur Trockne eingedampft. Die Ausbeute beträgt 58,62 g (38,9 mmol) = 92 % der Theorie. Amorpher Feststoff.

c)

15 Malonsäure-bis[3-(2,3-dihydroxy-N-methyl-propylcarbamoyl)-5-(2,3-dihydroxypropylcarbamoyl)-2,4,6-triiod-N-methyl-anilid]

20 1,48 g (64,3 mmol) Natrium werden in 62 ml Methanol gelöst, die Lösung mit 62 ml Propandiol-1,2 versetzt, in dieser Lösung 23,1 g (15,3 mmol) Malonsäure-bis[3-(2,3-dihydroxy-N-methyl-propylcarbamoyl)-5-(2,3-dihydroxy-propylcarbamoyl)-2,4,6-triiod-anilid] gelöst und 4 Stunden bei 50° C gerührt. Das Methanol wird dann bei Normaldruck abdestilliert, 7,72 g (61,2 mmol) Dimethylsulfat zugefügt und 20 Stunden bei 50° C gerührt. Die Reaktionslösung wird dann auf Raumtemperatur gekühlt, in 1 Liter Aceton gefällt, die Fällung abgesaugt, in Wasser gelöst und an Ionenaustauscher entsalzt. Das Eluat wird zum amorphen Feststoff eingedampft. Die Ausbeute beträgt 21,12 g (13,8 mmol) = 90 % der Theorie.

25

Beispiel 2

30 Malonsäure-bis[3-(2,3-dihydroxy-propylcarbamoyl)-5-[bis(2-hydroxyethyl)-carbamoyl]-2,4,6-triiod-N-methyl-anilid]

a) Malonsäure-bis[3-(2,3-dihydroxy-propylcarbamoyl)-5-[bis(2-hydroxyethyl)-carbamoyl]-2,4,6-triiod-anilid]

35 153,7 g (100 mmol) Malonsäure-bis[3-chlorcarbonyl-2,4,6-triiod-5-(2,3-diacetoxy-propylcarbamoyl)-anilid] werden bei Raumtemperatur in 1537 ml Aceton gelöst, die Lösung mit 85,84 g (300 mmol) Sodadekhydrat versetzt und zu dieser Suspension im Verlaufe von ca. 15 Minuten eine Lösung von 31,54 g (300 ml) Diethanolamin in 100 ml Aceton zugeropft. Die Suspension wird dann 1,5 Stunden am Rückfluß gekocht. Nach Ablauf dieser Zeit ist die Umsetzung vollständig. Der feste Bodenkörper wird abgesaugt, das Filtrat zu einem Öl eingeengt, dieses Öl in 300 ml Wasser gelöst und bei 50° C mit 32 %iger Natronlauge so lange bei pH 12 gehalten, bis der pH-Wert bei 12 bleibt und die Dünnschichtchromatographie vollständige Verseifung der Acetatgruppen anzeigt. Die wässrige Lösung wird mit wässriger Salzsäure neutralisiert und an Ionenaustauschern entsalzt. Das wässrige Eluat wird zur Trockne eingedampft. Die Ausbeute beträgt 130 g (86,3 mmol) = 86,3 % der Theorie als farbloser amorpher Feststoff.

45

b)

Malonsäure-bis[3-(2,3-dihydroxy-propylcarbamoyl)-5-[bis(2-hydroxyethyl)-carbamoyl]-2,4,6-triiod-N-methyl-anilid]

50 4,6 g (200 mmol) Natrium werden in einem Gemisch aus 200 ml Methanol und 200 ml Propandiol-1,2 gelöst, dieser Lösung 75,3 g (50 mmol) Malonsäure-bis[3-(2,3-dihydroxy-propylcarbamoyl)-5-[bis(2-hydroxyethyl)-carbamoyl]-2,4,6-triiod-anilid] zugefügt, 3 Stunden bei 50° C gerührt und das Methanol dann bei Normaldruck abdestilliert. Die Reaktionslösung wird darauf mit 28,67 g (200 mmol) Methyliodid versetzt und 24 Stunden bei 50° C gerührt. Die Dünnschichtchromatographie zeigt dann vollständige Umsetzung an. Die 55 Reaktionslösung wird auf Raumtemperatur gekühlt, in 2 Liter Aceton eingerührt, die amorphe Fällung des Produktes abgesaugt, in Wasser gelöst und die Lösung an Ionenaustauschern entsalzt. Das zur Trockne eingedampfte wässrige Eluat ergibt 60,2 g (39,25 mmol) = 78,5 % der Theorie eines farblosen amorphen Feststoffes.

60

Beispiel 3

65 Malonsäure-bis[3-(2,3-dihydroxy-propylcarbamoyl)-5-[(1RS,2SR)-2,3-dihydroxy-1-hydroxymethylpropyl-carbamoyl]-2,4,6-triiod-N-methyl-anilid]

a)

Malonsäure-bis[3-(2,3-dihydroxy-propylcarbamoyl)-5-[(1RS,2SR)-2,3-dihydroxy-1-hydroxymethylpropyl-carbamoyl]-2,4,6-triiod-anilid]

5

153,7 g (100 mmol) Malonsäure-bis[3-chlorcarbonyl-2,4,6-triiod-5-(2,3-diacetoxy-propylcarbamoyl)-anilid] werden in 1,52 Liter Aceton bei Raumtemperatur gelöst, 85,84 g (300 mmol) Sodadekahydrat und 48,36 g (300 mmol) 6-Amino-2,2-dimethyl-1,3-dioxepin-5-ol hinzugefügt und 2 Stunden am Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wird dann auf Raumtemperatur gekühlt, der feste Niederschlag abgesaugt, das Filtrat eingedampft, der Rückstand in 300 ml Wasser gelöst und unter pH-Kontrolle bei 50° C die Acetatgruppen bei pH 12 und die Ketale bei pH 1 hydrolysiert. Anschließend wird die Lösung neutral gestellt und an Ionen austauschern entsalzt. Das wässrige Eluat wird zur Trockne eingedampft und ergibt 134,28 g (87,3 mmol) = 87,3 % der Theorie amorphen Feststoffes.

10

b)

Malonsäure-bis[3-(2,3-dihydroxy-propylcarbamoyl)-5-[(1RS,2SR)-2,3-dihydroxy-1-hydroxymethylpropyl-carbamoyl]-2,4,6-triiod-N-methyl-anilid]

15

9,2 g (400 mmol) Natrium werden in einem Gemisch aus 400 ml Methanol und 400 ml Propandiol-1,2 gelöst, dieser Lösung 153,8 g (100 mmol) Malonsäure-bis[3-(2,3-dihydroxy-propylcarbamoyl)-5-[(1RS,2SR)-2,3-dihydroxy-1-hydroxymethylpropyl-carbamoyl]-2,4,6-triiod-anilid] zugefügt, 3 Stunden bei 50° C gerührt und das Methanol dann bei Normaldruck abdestilliert. Die Reaktionslösung wird darauf mit 57,35 g (400 mmol) Methyl iodid versetzt und 24 Stunden bei 50° C gerührt. Die DC zeigt dann vollständige Umsetzung. Die Reaktionslösung wird auf Raumtemperatur gekühlt, in 4 Liter Aceton eingerührt, die amorphe Fällung des Produktes abgesaugt, in Wasser gelöst und die wässrige Lösung an Ionen austauschern entsalzt. Das zur Trockne eingedampfte Eluat ergibt 116,84 g (74,6 mmol) = 74,6 % der Theorie eines farblosen amorphen Feststoffes.

20

25

Beispiel 4

30

Malonsäure-bis[3-(2-hydroxy-N-methyl-ethyl-carbamoyl)-5-(2,3-dihydroxy-propylcarbamoyl)-2,4,6-triiod-N-(2-hydroxy-ethyl)-anilid]

35

a)

Malonsäure-bis[3-(2-hydroxy-N-methyl-ethyl-carbamoyl)-5-(2,3-dihydroxy-propyl-carbamoyl)-2,4,6-triiod-anilid]

40

153,7 g (100 mmol) Malonsäure-bis[3-chlorcarbonyl-5-(2,3-diacetoxy-propylcarbamoyl)-2,4,6-triiod-anilid] werden in 1,52 Liter Aceton bei Raumtemperatur gelöst, 85,84 g (300 mmol) Sodadekahydrat und 22,53 g (300 mmol) N-Methyl-ethanolamin hinzugefügt und 2 Stunden am Rückfluß gekocht. Die Suspension wird dann auf Raumtemperatur gekühlt, der feste Niederschlag abgesaugt, das Filtrat eingedampft, der Rückstand in 300 ml Wasser gelöst und unter pH-Kontrolle bei 50° C die Acetatgruppen bei pH 12 verseift. Anschließend wird die Lösung neutralisiert und an Ionen austauschern entsalzt. Das wässrige Eluat wird zur Trockne eingedampft und ergibt 109,1 g (75,5 mmol) = 75,5 % der Theorie eines farblosen amorphen Feststoffes.

45

b)

Malonsäure-bis[3-(2-hydroxy-N-methyl-ethyl-carbamoyl)-5-(2,3-dihydroxy-propylcarbamoyl)-2,4,6-triiod-N-(2-hydroxy-ethyl)-anilid]

50

4,29 g (186,76 mmol) Natrium werden in einem Gemisch von 193 ml Methanol und 193 ml Propandiol-1,2 gelöst, 64,3 g (44,46 mmol) Malonsäure-bis[3-(2-hydroxy-N-methyl-ethyl-carbamoyl)-5-(2,3-dihydroxy-propyl-carbamoyl)-2,4,6-triiod-anilid] hinzugefügt, die Lösung 3 Stunden bei 50° C gerührt und das Methanol dann bei Normaldruck abdestilliert. Die Reaktionslösung wird darauf mit 14,61 g (177,84 mmol) Chlorethanol versetzt und 24 Stunden bei 50° C gerührt. Die Dünnschichtchromatographie zeigt dann vollständige Umsetzung. Die Reaktionslösung wird auf Raumtemperatur gekühlt, in 3 Liter Aceton eingerührt, die amorphe Fällung des Produktes abgesaugt, in Wasser gelöst und die wässrige Lösung in Ionen austauschern entsalzt. Das zur Trockne eingedampfte Eluat ergibt 51,57 g (33,68 mmol) = 75,7 % der Theorie eines farblosen amorphen Feststoffes.

55

60

Beispiel 5

65

Malonsäure-bis[3-(2,3-dihydroxy-N-methyl-propyl-carbamoyl)-5-(2-hydroxy-ethylcarbamoyl)-2,4,6-triiod-N-methyl-anilid]

5 a) Malonsäure-bis[3-chlorcarbonyl-2,4,6-triiod-(2-acetoxy-ethylcarbamoyl)-anilid]

10 155,9 g (235,4 mmol) 5-Amino-2,4,6-triiod-isophthalsäure-(2-acetoxy-ethyl)-monoamid-chlorid werden bei Raumtemperatur in 780 ml Dioxan suspendiert, auf 80° C erhitzt, bis eine Lösung entstanden ist. Dazu werden 20,32 g (141,2 mmol) Malonylchlorid zugefügt und 12 Stunden bei 80° C gerührt. Das Produkt kristallisiert in dieser Zeit zunehmend aus der Reaktionslösung aus. Es wird auf Raumtemperatur gekühlt, das Kristallat abgesaugt, mit Dioxan gewaschen und bei 50° C im Vakuum 24 Stunden getrocknet. Die Ausbeute beträgt 123,26 g (88,5 mmol) = 75,2 % der Theorie.

15 b) Malonsäure-bis[3-(2,3-dihydroxy-N-methyl-propyl-carbamoyl)-5-(2-hydroxy-ethylcarbamoyl)-2,4,6-triiod-anilid]

20 69,64 g (50 mmol) Malonsäure-bis[3-chlorcarbonyl-2,4,6-triiod-(2-acetoxyethylcarbamoyl)-anilid] werden in 105 ml Dimethylformamid gelöst und bei Raumtemperatur zu dieser Lösung das in 10 ml DMF gelöste Gemisch aus 15,78 g (150 mmol) N-Methyl-aminopropandiol-1,2 und 15,18 g (150 mmol) Triethylamin zugetropft. Nach vierstündigem Rühren bei Raumtemperatur ist die Umsetzung vollständig. Das Hydrochlorid des Triethylamins wird abfiltriert, das Filtrat in 2 Liter Methylenechlorid eingerührt, der Niederschlag des Produktes abgesaugt, in 200 ml Wasser gelöst, diese Lösung bei 50° C und pH 12 verseift, mit Salzsäure neutralisiert und in Ionenaustauschern entsalzt. Das zur Trockne eingedampfte Eluat ergibt 56,1 g (38,8 mmol) = 77,6 % der Theorie farblosen amorphen Feststoff.

25

c)

Malonsäure-bis[3-(2,3-dihydroxy-N-methyl-propyl-carbamoyl)-5-(2-hydroxy-ethylcarbamoyl)-2,4,6-triiod-N-methyl-anilid]

30 4,6 g (200 mmol) Natrium werden in einem Gemisch von 200 ml Methanol und 200 ml Propandiol-1,2 gelöst, der Lösung 72,3 g (50 mmol) Malonsäure-bis[3-(2,3-dihydroxy-N-methyl-propyl-carbamoyl)-5-(2-Hydroxy-ethylcarbamoyl)-2,4,6-triiod-anilid] zugefügt, die Lösung 3 Stunden bei 50° C gerührt, das Methanol dann bei Normaldruck abdestilliert, 28,4 g (200 mmol) Methyliodid zugefügt und 24 Stunden bei 50° C gerührt. Gemäß Dünnschichtchromatographie ist die Umsetzung nach Ablauf dieser Zeit vollständig. Die Reaktionslösung wird auf Raumtemperatur gekühlt, in 3 Liter Aceton eingerührt, die Fällung des Produktes abgesaugt, in Wasser gelöst und die wässrige Lösung an Ionenaustauschern entsalzt. Das zur Trockne eingedampfte Eluat enthält 60,06 g (39,15 mmol) = 78,3 % der Theorie eines farblosen amorphen Feststoffes.

40

Beispiel 6

Malonsäure-bis[3-(2,3-dihydroxy-propylcarbamoyl)-5-(2-hydroxyethyl-carbamoyl)-2,4,6-triiod-N-(2,3-dihydroxy-propyl)-anilid]

45

a) Malonsäure-bis[3-(2,3-dihydroxy-propylcarbamoyl)-5-(2-hydroxyethyl-carbamoyl)-2,4,6-triiod-anilid]

50 100 g (68,45 mmol) Malonsäure-bis[3-chlorcarbonyl-2,4,6-triiod-5-(2,3-diacetoxypropylcarbamoyl)-anilid] werden in 1000 ml Aceton gelöst, die Lösung mit 59,54 g (208,1 mmol) Sodadekhydrat versetzt und zu dieser Suspension im Verlaufe von ca. 15 Minuten 11,29 g (184,82 mmol) Ethanolamin, gelöst in 50 ml Aceton, zugetropft. Nach beendeter Zugabe des Amins wird die Suspension 2 Stunden am Rückfluß gekocht. Gemäß Dünnschichtchromatographie war die Umsetzung dann vollständig, das Produkt befindet sich im Niederschlag der anorganischen Salze. Der Niederschlag wird abgesaugt, in Wasser suspendiert, das in Wasser schwer lösliche Zwischenprodukt abgesaugt, der Filterrückstand in Wasser suspendiert, mit Natronlauge verseift, neutralisiert, die wässrige Lösung in Ionenaustauschern entsalzt und das Eluat zur Trockne eingedampft. Ausbeute 84,73 g (59,76 mmol) = 87,3 % der Theorie als farbloser amorphen Feststoff.

55

b)

Malonsäure-bis[3-(2,3-dihydroxy-propylcarbamoyl)-5-(2-hydroxyethyl-carbamoyl)-2,4,6-triiod-N-(2,3-dihydroxy-propyl)-anilid]

60

9,2 g (400 mmol) Natrium werden in einem Gemisch aus 400 ml Methanol und 400 ml Propandiol-1,2 gelöst, dieser Lösung 141,8 g (100 mmol) Malonsäure-bis[3-(2,3-dihydroxy-propylcarbamoyl)-5-(2-hydroxyethyl-carbamoyl)-2,4,6-triiod-anilid] zugefügt, 3 Stunden bei 50° C gerührt und das Methanol dann bei Normaldruck abdestilliert. Die Reaktionslösung wird mit 32,86 g (300 mmol) Chlorpropandiol-2,3 versetzt und 24 Stunden

bei 50° gerührt. Die Umsetzung ist gemäß Dünnschichtchromatographie vollständig. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung in 4 Liter Aceton eingerührt, die Fällung des Produktes abgesaugt, in Wasser gelöst, an Ionen austauschern entsalzt, das wässrige Eluat zur Trockne eingedampft. Es ergibt sich 127,2 g (81,2 mmol) = 81,2 % der Theorie des Produktes als farbloser amorpher Feststoff.

5

Beispiel 7

Hydroxymalonsäure-bis[3-(2,3-dihydroxy-propylcarbamoyl)-5-(2-hydroxyethyl-carbamoyl)-2,4,6-triiod-N-(2,3-dihydroxy-propyl)-anilid]

10

a) Acetoxymalonsäure-bis[3-chlorcarbonyl-2,4,6-triiod-5-(2,3-diacetoxy-propylcarbamoyl)-anilid]

73,4 g (100 mmol) 5-Amino-2,4,6-triiod-isophthalsäure-(2,3-diacetoxypropyl)-amid-chlorid werden in 250 ml Toluol gelöst, die Lösung auf 90° C erwärmt und 10,12 g (55 mmol) Acetoxymalonsäuredichlorid (hergestellt in Analogie zu O-Acetyl-lactylchlorid, Filachione et al. JACS 72, 410 [1950]) eingetropft. Es entsteht rasch ein kristalliner Niederschlag des Produktes. Nach 15 Minuten wird das Heizbad entfernt, auf Raumtemperatur gekühlt, das Kristallat abgesaugt, mit Toluol gewaschen und bei 50° im Vakuum getrocknet. Die Ausbeute beträgt 55,97 g (36,9 mmol) = 73,8 % der Theorie.

15

b)

Hydroxymalonsäure-bis[3-(2,3-dihydroxy-propylcarbamoyl)-5-(2-hydroxyethyl-carbamoyl)-2,4,6-triiod-anilid]

84,95 g (56 mmol) Acetoxymalonsäure-bis[3-(2,3-diacetoxy-propylcarbamoyl)-5-chlorcarbonyl-2,4,6-triiod-anilid] werden in 170 ml Dioxan gelöst, 41,66 g (145,6 mmol) Sodadekahydrat und 8,9 g (145,6 mmol) Ethanolamin zugefügt und 2 Stunden am Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wird dann auf Raumtemperatur gekühlt, der Niederschlag abgesaugt, das Filtrat eingedampft, der Rückstand in 250 ml Wasser gelöst, unter pH-Kontrolle bei 50° C mit konzentrierter Natronlauge versetzt, mit Salzsäure neutralisiert und an Ionen austauschern entsalzt. Das wässrige Eluat wird zur Trockne eingedampft. Die Ausbeute beträgt 71 g (49,5 mmol) = 88,4 % der Theorie.

20

c)

Hydroxymalonsäure-bis[3-(2,3-dihydroxy-propyl-carbamoyl)-5-(2-hydroxyethyl-carbamoyl)-2,4,6-triiod-N-(2,3-dihydroxy-propyl)-anilid]

25

4,6 g (200 mmol) Natrium werden in einem Gemisch aus 200 ml Methanol und 200 ml Propandiol-1,2 gelöst, dieser Lösung 71,7 g (50 mmol) Hydroxymalonsäure-bis[3-(2,3-dihydroxy-propyl-carbamoyl)-5-(2-hydroxyethyl-carbamoyl)-2,4,6-triiod-anilid] zugefügt, 3 Stunden bei 50° C gerührt und das Methanol dann bei Normaldruck abdestilliert. Die Reaktionslösung wird anschließend mit 16,43 g (150 mmol) Chlorpropandiol-2,3 versetzt und 24 Stunden bei 50° C gerührt. Zur Aufarbeitung wird in 3 Liter Methylenchlorid eingerührt, die Fällung abgesaugt, in 200 ml Wasser gelöst, an Ionen austauschern entsalzt, das Eluat zur Trockne eingedampft und der Rückstand bei 50° C im Vakuum getrocknet. Die Ausbeute beträgt 60,91 g (38,5 mmol) = 77 % der Theorie.

40

45

Beispiel 8

Hydroxymalonsäure-bis⁸[3-(2-hydroxy-1-hydroxymethylethyl-carbamoyl)-5-(2,3-dihydroxy-propyl-carbamoyl)-2,4,6-triiod-N-methyl-anilid]⁹

50

a)

Hydroxymalonsäure-bis⁸[3-(2-hydroxymethylethyl-carbamoyl)-5-(2,3-dihydroxy-propyl-carbamoyl)-2,4,6-triiod-anilid]⁹

55

75,85 g (50 mmol) Acetoxymalonsäure-bis⁸[3-(2,3-diacetoxy-propyl-carbamoyl)-5-chlorcarbonyl-2,4,6-triiod-anilid]⁹ werden in 150 ml Dioxan gelöst, 37,2 g (130 mmol) Sodadekahydrat und 11,84 g (130 mmol) Serinol zugefügt und 2 Stunden am Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wird dann auf Raumtemperatur gekühlt, der Feststoff abgesaugt, das Filtrat eingedampft, der Rückstand in 250 ml Wasser gelöst, unter pH-Kontrolle bei 50 °C mit konzentrierter Natronlauge versetzt, mit Salzsäure neutralisiert und an Ionen austauschern entsalzt. Das zur Trockne eingedampfte wässrige Eluat enthält 64,62 g (43,25 mmol) = 86,5 % der Theorie farblosen Feststoff.

60

65

b)

Acetoxymalonsäure-bis⁸[3-(2-acetoxy-1-acetoxymethylethyl-carbamoyl)-5-(2,3-diacetoxy-propyl-carbamoyl)-2,4,6-triiod-anilid]⁹

5 112,06 g (75 mmol) Hydroxymalonsäure-bis⁸[3-(2-hydroxy-1-hydroxymethylethyl-carbamoyl)-5-(2,3-dihydroxy-propyl-carbamoyl)-2,4,6-triiod-anilid]⁹ werden in 300 ml Essigester suspendiert, 137,8 g (1,35 mol) Acetanhydrid und 1,65 g (13,5 mmol) 4-Dimethylamino-pyridin zugefügt und 5 Stunden am Rückfluß gekocht. Es liegt dann eine klare Lösung vor und die Umsetzung ist quantitativ. Diese Lösung wird mit 31,1 g (0,675 mol) Ethanol versetzt und eine weitere Stunde am Rückfluß gekocht. Dann wird das Lösungsmittel weitgehend abdestilliert, der Rückstand mit 300 ml Wasser verrührt, das dabei fest anfallende Produkt abgesaugt und getrocknet. Ausbeute 115,6 g (61,7 mmol) = 82,3 % der Theorie.

c)

Hydroxymalonsäure-bis⁸[3-(2-hydroxy-1-hydroxymethylethyl-carbamoyl)-5-(2,3-dihydroxy-propyl-carbamoyl)-2,4,6-triiod-N-methyl-anilid]⁹

15 4,6 g (200 mmol) Natrium werden in einem Gemisch aus 200 ml Methanol und 200 ml Ethylenglykoldimethylether gelöst, 93,62 g (50 mmol) Acetoxymalonsäure-bis⁸[3-(2-acetoxy-1-acetoxymethylethyl-carbamoyl)-5-(2,3-diacetoxy-propyl-carbamoyl)-2,4,6-triiod-anilid]⁹ zugefügt, 3 Stunden bei 50° C gerührt, das Methanol dann bei Normaldruck abdestilliert, der verbleibenden Lösung 21,3 g (150 mmol) Methyliodid zugefügt und 24 Stunden bei 50° C gerührt. Die Reaktionslösung wird dann filtriert, das Filtrat eingedampft, der Rückstand in Wasser suspendiert, mit Natronlauge versetzt, neutralisiert, die Lösung an Ionenaustauschern entsalzt und das Eluat zur Trockne eingedampft. Man erhält 55,25 g (36,3 mmol) = 72,6 % der Theorie farblosen Feststoff.

25

Beispiel 9

30 Malonsäure-bis[3-(2-hydroxy-N-methyl-ethylcarbamoyl)-5-(2,3-dihydroxy-propyl-carbamoyl)-2,4,6-triiod-N-(2-hydroxy-ethyl)-anilid]

a)

35 Hydroxymalonsäure-bis[3-(2-acetoxy-N-methyl-ethylcarbamoyl)-5-(2,3-diacetoxy-propylcarbamoyl)-2,4,6-triiod-N-(2-acetoxy-ethyl)-anilid]

40 76,78 g (50 mmol) Malonsäure-bis[3-(2-hydroxy-N-methyl-ethylcarbamoyl)-5-(2,3-dihydroxy-propylcarbamoyl)-2,4,6-triiod-N-(2-hydroxy-ethyl)-anilid] (siehe Beispiel 4) werden in 400 ml Dioxan suspendiert, 122,5 g (1,2 mol) Acetanhydrid und 0,61 g (5 mmol) 4-Dimethylaminopyridin zugefügt und das Gemisch auf 80° C erwärmt. Nach ca. 1 Stunde liegt eine klare Lösung vor, nach 2 Stunden ist die Acetylierung vollständig. Das überschüssige Acetanhydrid wird durch Zugabe von 36,85 g (800 mmol) Ethanol in Essigester überführt, die Lösung unter verminderter Druck aufkonzentriert und das Konzentrat in 2 Liter Wasser eingerührt. Die sich dabei ergebende flockige Fällung wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum bei 50° C getrocknet. Die Ausbeute beträgt 80,8 g (43,2 mmol) = 86,4 % der Theorie.

45

b)

Hydroxymalonsäure-bis[3-(2-hydroxy-N-methyl-ethylcarbamoyl)-5-(2,3-dihydroxy-propylcarbamoyl)-2,4,6-triiod-N-(2-hydroxy-ethyl)-anilid]

50 74,8 g (40 mmol) Malonsäure-bis[3-(2-acetoxy-N-methyl-ethylcarbamoyl)-5-(2,3-diacetoxy-propylcarbamoyl)-2,4,6-triiod-N-(2-acetoxy-ethyl)-anilid] werden in 250 ml Essigsäure gelöst, die Lösung auf 100° C erwärmt und in mehreren Portionen innerhalb von ca. 45 Minuten 17,73 g (40 mmol) Bleitetraacetat hinzugefügt. Nach beendeter Zugabe wird weitere 2 Stunden bei 100° C gehalten. Ein Teil der Essigsäure wird dann bei verminderter Druck abdestilliert, die aufkonzentrierte Lösung auf Raumtemperatur gekühlt und in 3 Liter Wasser eingerührt. Das Produkt fällt dabei als flockiger Niederschlag aus. Dieser wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und wasserfeucht in 300 ml Ethanol gelöst. Zu dieser Lösung fügt man bei 50° C so lange 32 %ige Natronlauge, bis die Dünnschichchromatographie die vollständige Hydrolyse der Acetylgruppen anzeigt. Die Lösung wird dann neutralisiert, das Ethanol weitgehend bei verminderter Druck abdestilliert, durch 200 ml Wasser ersetzt und diese Lösung an Ionenaustauschern entsalzt. Durch Eindampfen des wässrigen Eluats erhält man 38,13 g (24,6 mmol) = 61,5 % der Theorie Produkt.

Beispiel 10

Methoxymalonsäure-bis[3-(2-hydroxy-1-hydroxymethylethyl-carbamoyl)-5-(2,3-dihydroxy-propylcarbamoyl)-2,4,6-triiod-N-methyl-anilid].

a) Methoxymalonsäure-bis[3-chlorcarbonyl-2,4,6-triiod-5-(2,3-diacetoxy-propylcarbamoyl)-anilid] 5

73,4 g (100 mmol) 5-Amino-2,4,6-triiod-isophthalsäure-(2,3-diacetoxypropyl)-amid-chlorid wird in 250 ml Toluol gelöst, die Lösung auf 90° C erwärmt und 8,52 g (55 mmol) Methoxymalonylchlorid eingetropft. Es entsteht rasch ein kristalliner Niederschlag des Produktes. Nach 15 Minuten wird das Heizbad entfernt, auf Raumtemperatur gekühlt, das Kristallat abgesaugt, mit Toluol gewaschen und bei 50° C im Vakuum getrocknet. Die Ausbeute beträgt 57,07 g (38,15 mmol) = 76,3 % der Theorie. 10

b)

Methoxymalonsäure-bis[3-(2-hydroxy-1-hydroxymethylethyl-carbamoyl)-5-(2,3-dihydroxy-propylcarbamoyl)-2,4,6-triiod-anilid] 15

74,8 g (50 mmol) Methoxymalonsäure-bis[3-chlorcarbonyl-5-(2,3-diacetoxy-propylcarbamoyl)-2,4,6-triiod-anilid] werden in 150 ml Dioxan gelöst, 37,2 g (130 mmol) Sodadekahydrat und 11,84 g (130 mmol) Serinol zugefügt und 2 Stunden bei 50° C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann auf Raumtemperatur gekühlt, der Feststoff abgesaugt, das Filtrat eingedampft, der Rückstand in 250 ml Wasser gelöst, unter pH-Kontrolle bei 50° C mit konzentrierter Natronlauge verseift, mit Salzsäure neutralisiert und an Ionenaustauschern entsalzt. Das zur Trockne eingedampfte wässrige Eluat enthält 66,58 g (44,15 mmol) = 88,3 % der Theorie farblosen amorphen Feststoff. 20

c)

Methoxymalonsäure-bis[3-(2-hydroxy-1-hydroxymethylethyl-carbamoyl)-5-(2,3-dihydroxy-propylcarbamoyl)-2,4,6-triiod-N-methyl-anilid] 25

4,6 g (200 mmol) Natrium werden in einem Gemisch aus 200 ml Methanol und 200 ml Propandiol-1,2 gelöst, 75,4 g (50 mmol) Methoxymalonsäure-bis[3-(2-hydroxy-1-hydroxymethylethyl-carbamoyl)-5-(2,3-dihydroxy-propylcarbamoyl)-2,4,6-triiod-anilid] zugefügt, 3 Stunden bei 50° C gerührt, das Methanol dann bei Normaldruck abdestilliert, der verbleibenden Lösung 21,3 g (150 mmol) Methyliodid zugefügt und 24 Stunden bei 50° C gerührt. Die Reaktionslösung wird dann auf Raumtemperatur gekühlt und in 2 Liter Methylenchlorid eingerührt. Das Produkt fällt dabei als pastöse Masse aus. Von dieser wird dekantiert, in 200 ml Wasser gelöst und an Ionenaustauschern entsalzt. Man erhält 56,4 g (36,7 mmol) = 73,4 % der Theorie der Titelverbindung 35 als amorphe Feststoff. 30

Beispiel 11

2,3-Dihydroxy-bernsteinsäure-bis[3-(2,3-dihydroxy-propylcarbamoyl)-5-(2-hydroxy-ethylcarbamoyl)-2,4,6-triiod-N-(2-hydroxyethyl)-anilid] 40

a) 2,3-Diacetoxy-bernsteinsäure-bis[3-chlorcarbonyl-2,4,6-triiod-5-(2,3-diacetoxy-propylcarbamoyl)-anilid] 45

73,4 g (100 mmol) 5-Amino-2,4,6-triiod-isophthalsäure-(2,3-diacetoxy-propyl)-amid-chlorid werden in 250 ml Toluol gelöst, die Lösung auf 90° C erwärmt und 14,91 g (55 mmol) 2,3-Diacetyl-bernsteinsäuredichlorid (Herstellung nach D. Seebach et al. Ber. 1980, 1691) hinzugefügt. Es entsteht rasch ein kristalliner Niederschlag des Produktes. Nach 30 Minuten wird auf Raumtemperatur gekühlt und das Kristallat abgesaugt, mit Toluol gewaschen und bei 50° C im Vakuum getrocknet. Die Ausbeute beträgt 59,43 g (35,65 mmol) = 71,3 % der Theorie. 50

b)

2,3-Dihydroxy-bernsteinsäure-bis[3-(2,3-dihydroxy-propylcarbamoyl)-5-(2-hydroxy-ethylcarbamoyl)-2,4,6-triiod-anilid] 55

75,02 g (45 mmol) 2,3-Diacetoxy-bernsteinsäure-bis[3-(2,3-diacetoxypropylcarbamoyl)-5-chlorcarbonyl-2,4,6-triiod-anilid] werden in 250 ml Dioxan gelöst, 15,7 g (67,5 mmol) Sodadekahydrat und 4,12 g (67,5 mmol) Ethanolamin hinzugefügt und 2 Stunden bei 50° C gerührt. Die Suspension wird dann auf Raumtemperatur gekühlt, der Niederschlag abgesaugt, das Filtrat eingedampft, der Rückstand in 250 ml Wasser suspendiert, bei 50° C unter pH-Kontrolle mit konzentrierter Natronlauge verseift, mit Salzsäure neutralisiert und an Ionenaustauschern entsalzt. Das wässrige Eluat wird zur Trockne eingedampft und ergibt 57,65 g (39,4 mmol) 60 67,6 % der Theorie der Verbindung. 65

c)

2,3-Dihydroxy-bernsteinsäure-bis[3-(2,3-dihydroxy-propylcarbamoyl)-5-(2-hydroxy-ethylcarbamoyl)-2,4,6-tri-iod-N-(2-hydroxy-ethyl)-anilid]

5 4,6 g (200 mmol) Natrium werden in einem Gemisch aus 200 ml Methanol und 200 ml Propandiol-2,3 gelöst, dieser Lösung werden 73,2 g (50 mmol) 2,3-Dihydroxy-bernsteinsäure-bis[3-(2,3-dihydroxy-propylcarbamoyl)-5-(2-hydroxy-ethylcarbamoyl)-2,4,6-triiod-anilid] zugefügt, 3 Stunden bei 50° C gerührt und das Methanol dann bei Normaldruck abdestilliert. Die Reaktionslösung wird anschließend mit 12,1 g (150 mmol) Chloorethanol versetzt und 24 Stunden bei 50° C gerührt. Zur Isolierung des Produktes wird die Reaktionslösung nach Abkühlen auf Raumtemperatur in 3 Liter Methylenchlorid gefällt, die Fällung abgesaugt, in Wasser gelöst und an Ionenaustauschern entsalzt. Das zur Trockne eingedampfte Eluat ergibt 81,2 g (52,3 mmol) 72,3 % der Theorie von der gewünschten Verbindung.

BEISPIEL 12

15

Hydroxymalonsäure-bis[3-(2,3-dihydroxy-N-methyl-propylcarbamoyl)-5-(2,3-dihydroxy-propylcarbamoyl)-2,4,6-triiod-N-methyl-anilid]

20

a) 5-Methylamino-2,4,6-triiod-isophthalsäure-(2,3-diacetoxypropyl)-monoamidchlorid

25 122 g (200 mmol) 5-Methylamino-2,4,6-triiod-isophthalsäure-dichlorid werden in 400 ml Dioxan gelöst, 71,5 g (250 mmol) Na₂CO₃-Dekahydrat und 18,2 g (200 mmol) 2,3-Dihydroxy-propylamin hinzugefügt und das Gemisch 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wird dann abgesaugt, das Filtrat zu einem Schaum eingedampft, dieser in 200 ml Dioxan aufgenommen, 36,75 g (360 mmol) Acetanhydrid und 2,44 g (20 mmol) 4-Dimethylamino-pyridin zugefügt und 3 Stunden bei 80°C gerührt. Es entsteht eine homogene Lösung. Die Reaktionslösung wird im Vakuum zu einem Schaum eingedampft, dieser in 200 ml Aceton gelöst und an 2 kg Kieselgel 60 (Merck) mit Hexan/Essigester (Essigesteranteil 20->50% linear gesteigert) chromatographiert. Die entsprechenden Fraktionen werden zusammengefaßt und ergeben nach dem Eindampfen 65,12 g (87 mmol) = 43,5% der Theorie der Verbindung als amorphen Feststoff.

b) Benzyloxy-malonsäure-bis[3-chlorcarbonyl-2,4,6-triiod-5-(2,3-diacetoxypropylcarbamoyl)-N-methyl-anilid]

35 60 g (80 mmol) 5-Methylamino-2,4,6-triiod-isophthalsäure-(2,3-diacetoxypropyl)-monoamid-chlorid werden in 600 ml Toluol suspendiert und die Suspension auf 100°C erhitzt. Es entsteht eine klare Lösung. Dieser werden 9,88 g (40 mmol) Benzyloxymalonsäuredichlorid (hergestellt analog Hammond et al., Soc. 1957, 1062) zugefügt. Nach wenigen Minuten fällt das Bisanilid als kristalliner Niederschlag aus. Nach 30 Minuten wird die Heizung entfernt, auf Raumtemperatur gekühlt, der Niederschlag abgesaugt und bei 50°C im Vakuum 24 Stunden getrocknet. Man erhält 48,46 g (29,3 mmol) = 73,2% der Theorie des Bisanilids als Kristallisat. Fp.: > 350°C

c)

45 Benzyloxy-malonsäure-bis[3-(2,3-diacetoxy-N-methyl-propylcarbamoyl)-5-(2,3-diacetoxy-propylcarbamoyl)-2,4,6-triiod-N-methyl-anilid]

50 82,76 g (50 mmol) Benzyloxy-malonsäure-bis[3-chlorcarbonyl-2,4,6-triiod-5-(2,3-diacetoxypropylcarbamoyl)-N-methyl-anilid] werden in 830 ml Aceton gelöst, 18,6 g (65 mmol) Na₂CO₃ x 10 H₂O, 6,3 g (60 mmol) N-Methylamino-propandiol-2,3 hinzugefügt und 2 Stunden am Rückfluß gekocht. Die Umsetzung ist dann vollständig. Es wird auf Raumtemperatur gekühlt, der feste Niederschlag abgesaugt, das Filtrat im Vakuum zum Öl eingeengt, dieses in 300 ml Dioxan gelöst, restliches Wasser durch azeotrope Destillation entfernt, das dabei verbrauchte Dioxan wieder ersetzt, 36,75g (360 mmol) Acetanhydrid und 0,61 g (5 mmol) 4-Dimethylamino-pyridin zugesetzt und 3 Stunden bei 80°C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert, der ölige Rückstand in Essigester gelöst und an 850 g Kieselgel 60 mit Hexan/Essigester 1:1 chromatographiert. Die entsprechenden Fraktionen werden zusammengefaßt und im Vakuum zu einem festen Schaum eingedampft. Die Ausbeute beträgt 77,1 g (39 mmol) = 78% der Theorie.

d)

60 Hydroxymalonsäure-bis[(2,3-dihydroxy-N-methyl-propylcarbamoyl)-5-(2,3-dihydroxy-propylcarbamoyl)-2,4,6-triiod-N-methyl-anilid]

65 39,5 g (20 mmol) Benzyloxy-malonsäure-bis[3-(2,3-diacetoxy-N-methyl-propylcarbamoyl)-5-(2,3-diacetoxy-propylcarbamoyl)-2,4,6-triiod-N-methyl-anilid] werden in 200 ml absolutem Ethanol gelöst und insgesamt 1,38 g (60 mmol) Natrium in kleinen Portionen zugesetzt. Die Lösung wird bei Raumtemperatur 12 Stunden gerührt. Die Reaktionslösung wird dann im Vakuum auf ungefähr die Hälfte eingeengt, mit 100 ml Wasser versetzt und

mit konz. NaOH bei 50°C bei pH 10-12 verseift. Nach beendeter Verseifung wird mit konz. Salzsäure neutralisiert, im Vakuum zum Öl eingedampft, dieses in 100 ml Wasser gelöst und die Lösung an Ionenaustauschern entsalzt. Das Eluat wird im Vakuum zum Schaum eingedampft und dieser 24 Stunden im Vakuum bei 50°C getrocknet. Die Ausbeute beträgt 23,25 g (15 mmol) = 75% der Theorie.

5

BEISPIEL 13

Hydroxymalonsäure-bis[3-(2,3-dihydroxy-N-methyl-propylcarbamoyl)-5-(2,3-dihydroxy-propylcarbamoyl)-2,4,6-triiod-N-methylanilid]

10

a) Brommalonsäure-bis[3-chlorcarbonyl-2,4,6-triiod-5-(2,3-diacetoxy-propylcarbamoyl)-N-methyl-anilid]

37,42 g (50 mmol) 5-Methylamino-2,4,6-triiod-isophthalsäure-(2,3-diacetoxypropyl)-monoamid-chlorid werden in 370 ml Toluol suspendiert und die Suspension auf 100°C erhitzt. Es entsteht eine klare Lösung. Dieser werden 5,5 g (25 mmol) Brommalonsäuredichlorid (Ber. 1908, 4465) zugefügt. Nach wenigen Minuten fällt das Bisanilid als kristalliner Niederschlag aus. Nach 30 Minuten wird die Heizung entfernt, auf Raumtemperatur gekühlt, der Niederschlag abgesaugt und bei 50°C im Vakuum 24 Stunden getrocknet. Man erhält 31,32 g (19,05 mmol) = 76,2% der Theorie des Bisanilds als Kristallisat. Fp.: > 350°C

15

20

b) Brommalonsäure-bis[3-(2,3-diacetoxy-N-methyl-propylcarbamoyl)-5-(2,3-diacetoxy-propylcarbamoyl)-2,4,6-triiod-N-methyl-anilid]

25

24,66 g (15 mmol) Brommalonsäure-bis[3-chlorcarbonyl-2,4,6-triiod-5-(2,3-diacetoxy-propylcarbamoyl)-N-methyl-anilid] werden in 250 ml Aceton gelöst, 5,58 g (19,5 mmol) Na₂CO₃ x H₂O, 1,89 g (18 mmol) N-Methylamino-propandiol-2,3 hinzugefügt und 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Es wird auf Raumtemperatur gekühlt, der feste Niederschlag abgesaugt und das Filtrat im Vakuum zum Öl eingeeengt. Man löst das Öl in 200 ml Dioxan, entfernt restliches Wasser durch azeotrope Destillation und ersetzt das dabei verbrauchte Dioxan wieder. Man fügt 11,02 g (108 mmol) Acetanhydrid und 0,183 g (1,5 mmol) 4-Dimethylamino-pyridin hinzu und röhrt 3 Stunden bei 80°C. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert, der ölige Rückstand in Essigester gelöst und an 500 g Kieselgel 60 mit Hexan/Essigester 1:1 chromatographiert. Die entsprechenden Fraktionen werden zusammengefaßt und im Vakuum zu einem festen Schaum eingedampft. Die Ausbeute beträgt 20,94 g (10,74 mmol) = 71,6% der Theorie.

30

35

c) Hydroxymalonsäure-bis[3-(2,3-dihydroxy-N-methyl-propylcarbamoyl)-5-(2,3-dihydroxy-propylcarbamoyl)-2,4,6-triiod-N-methylanilid]

19,5 g (10 mmol) Brommalonsäure-bis[3-(2,3-diacetoxy-N-methyl-propylcarbamoyl)-5-(2,3-diacetoxy-propylcarbamoyl)-2,4,6-triiod-N-methyl-anilid] werden in 50 ml DMF gelöst, 4,91 g (50 mmol) Kaliumacetat hinzugefügt und die Lösung 12 Stunden bei 50°C gerührt. Die Reaktionslösung wird dann in 500 ml Wasser gefüllt, wobei das Intermediäre Peracetat als amorpher Niederschlag ausfällt. Dieser Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen, in 100 ml Wasser suspendiert und mit konz. NaOH bei pH 10-12 und 50°C verseift. Nach beendeter Verseifung wird mit Salzsäure neutralisiert und an Ionenaustauschern entsalzt. Das wäbrige Eluat wird zur Trockne eingedampft. Die Ausbeute beträgt 11,32 g (7,3 mmol) = 73% der Theorie.

40

45

Patentansprüche

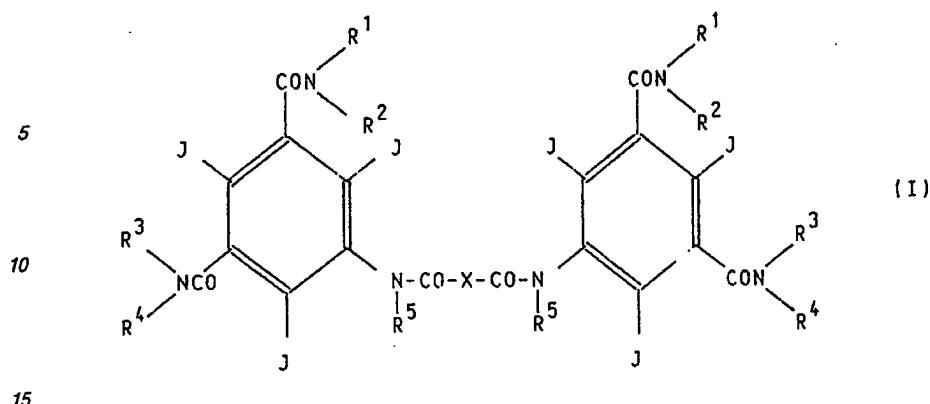
50

1. Dicarbonsäure-bis(3,5-dicarbamoyl-2,4,6-triiodanilide) der allgemeinen Formel I

55

60

65



15

worin die Amidreste $-\text{CONR}^1\text{R}^2$ und $-\text{CONR}^3\text{R}^4$ voneinander verschieden sind und
 R¹ ein Wasserstoffatom, einen niederen Alkylrest oder R²,
 R² einen gerad- oder verzweigtkettigen Mono- oder Polyhydroxyalkylrest,
 R³ ein Wasserstoffatom, einen niederen Alkylrest oder R⁴,
 R⁴ einen gerad- oder verzweigktigen Mono- oder Polyhydroxyalkylrest,
 R⁵ ein Wasserstoffatom, einen niederen Alkylrest oder einen Mono- oder Polyhydroxyalkylrest und
 X ein gerad- oder verzweigktiges Alkylen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, das gewünschtenfalls durch 1
 bis 6 Hydroxy- oder Alkoxygruppen substituiert oder durch ein oder mehrere Sauerstoffatome
 unterbrochen sein kann,
 bedeutet.

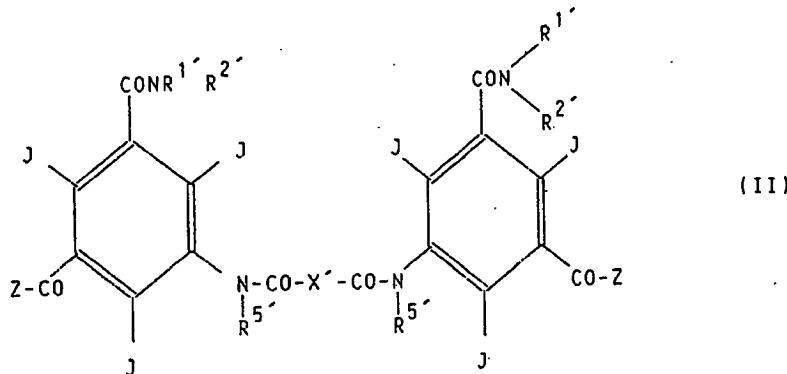
2. Malonsäure-bis[3-(2,3-dihydroxy-N-methyl-propylcarbamoyl)-5-(2,3-dihydroxy-propylcarbamoyl)-2,4,6-triiod-N-methyl-anilid],
 Malonsäure-bis[3-(2,3-dihydroxy-propylcarbamoyl)-5-[bis(2-hydroxyethyl)-carbamoyl]]-2,4,6-triiod-N-methyl-anilid],
 Malonsäure-bis[3-(2,3-dihydroxy-propylcarbamoyl)-5-[(1RS,2SR)-2,3-dihydroxy-1-hydroxymethylpropylcarbamoyl]-2,4,6-triiod-N-methyl-anilid],
 Malonsäure-bis[3-(2-hydroxy-N-methyl-ethyl-carbamoyl)-5-(2,3-dihydroxy-propylcarbamoyl)-2,4,6-triiod-N-(2-hydroxy-ethyl)-anilid],
 Malonsäure-bis[3-(2,3-dihydroxy-N-methyl-propyl-carbamoyl)-5-(2-hydroxyethyl-carbamoyl)-2,4,6-triiod-N-methyl-anilid],
 Malonsäure-bis[3-(2,3-dihydroxy-propylcarbamoyl)-5-(2-hydroxyethyl-carbamoyl)-2,4,6-triiod-N-(2,3-dihydroxy-propyl)-anilid],
 Hydroxymalonsäure-bis[3-(2,3-dihydroxy-propylcarbamoyl)-5-(2-hydroxy-ethylcarbamoyl)-2,4,6-triiod-N-(2,3-dihydroxy-propyl)-anilid],
 Methoxymalonsäure-bis[3-(2-hydroxy-1-hydroxymethylethyl-carbamoyl)-5-(2,3-dihydroxy-propyl-carbamoyl)-2,4,6-triiod-N-methyl-anilid],
 Hydroxymalonsäure-bis[3-(2-hydroxy-1-hydroxymethylethyl-carbamoyl)-5-(2,3-dihydroxy-propyl-carbamoyl)-2,4,6-triiod-N-methyl-anilid],
 2,3-Dihydroxy-bernsteinsäure-bis[3-(2,3-dihydroxy-propylcarbamoyl)-5-(2-hydroxy-ethylcarbamoyl)-2,4,6-triiod-N-(2-hydroxyethyl)-anilid],
 Hydroxymalonsäure-bis[3-(2,3-dihydroxy-N-methyl-propylcarbamoyl)-5-(2,3-dihydroxy-propylcarbamoyl)-2,4,6-triiod-N-methyl-anilid].

3. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise eine Dicarbonsäure-bis[(3-carbamoyl)-(5-chlorcarbonyl)]-2,4,6-triiodanilid der Formel II

55

60

65



5

10

15

worin
 R¹ und R² die Bedeutung von R¹ und R² besitzen, wobei in R¹ und R² anwesende freie Hydroxylgruppen
 gegebenenfalls in geschützter Form vorliegen können, 20
 X die Bedeutung von X oder eines in X umzuwandelnden Substituenten hat
 R⁵ die Bedeutung eines Wasserstoffatoms oder eines niederen Alkylrestes hat und
 Z einen reaktiven Säure- oder Esterrest bedeuten,
 mit einer Base der Formel III 25



30

35

40

umsetzt,
 worin
 R³ und R⁴ die Bedeutung von R³ und R⁴ besitzen, wobei in R³ und R⁴ anwesende freie Hydroxylgruppen
 gegebenenfalls in geschützter Form vorliegen können und
 gegebenenfalls anschließend die aromatischen Acylaminogruppen N-alkyliert und zwar im Falle, daß
 Verbindungen der allgemeinen Formel I mit R⁵ gleich niederer Alkylrest gewünscht sind, mit einer
 Verbindung der allgemeinen Formel IV

R⁵-D (IV)
 und im Falle, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I mit R⁵ gleich Mono- oder Polyhydroxylrest
 gewünscht sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel V 45



50

umsetzt,
 worin
 R⁵ eine niedere Alkylgruppe,
 A ein Wasserstoffatom oder ein Mono- oder Polyhydroxylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und 1
 bis 4 Hydroxylgruppen, darstellen,
 B und D entweder gemeinsam einen Oxidoring bilden oder
 B eine Hydroxygruppe und
 D ein Chlor- oder Bromatom oder eine Sulfat- oder Alkylsulfatgruppe darstellen und im Falle, daß die
 Gruppe X der Verbindung I eine Methylengruppe bedeutet und alle in der Verbindung I vorhandenen
 Hydroxylgruppen in geschützter Form vorliegen, gewünschtenfalls mit einem geeigneten hydroxylieren-
 den Reagenz umsetzt,
 und/oder die Schutzgruppen von geschützten Hydroxygruppen entfernt. 65

EP 0 308 364 A2

4.Röntgenkontrastmittel enthaltend Verbindungen gemäß Anspruch 1 und 2 als schattengebende Substanz.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65